SS 膜中空糸および膜型人工肺 Cube

松田智昌

大日本インキ化学工業株式会社 メンブレン本部 人工肺生産・技術部
〒374-0001 群馬県館林市大島町東部工業団地 6023

SS Hollow Fiber Membrane and Membrane Oxygenator Cube

Toshiaki Matsuda

Dainippon Ink and Chemicals, INC., Membrane Div.
6023, Tobu-Kogyodanchi, Ohshima-cho, Tatebayashi 374-0001, Japan

SS membrane has a double-layer structure, one of which is the skin layer on the outer surface of the hollow fiber membrane, and the other of which is a micro-porous layer of same material (poly 4-methyl-pentene-1). The skin layer with minimized penetrable micro-pores enables to prevent the occurrence of the plasma leakage for long period of time. The SS membrane-II used in heparin coated oxygenator "Platinum Cube NCVC" has achieved further improved gas-exchange performance by enhancing porosity and enlarging the pore diameter while keeping the characteristic of much less plasma leakage.

Key words : hollow fiber membrane / oxygenator / heparin coat

1. はじめに

1980年代に開発がスタートしたSS (Surface Skin) 膜中空糸は、その優れた特性が高く評価され、現在では様々な分野で使用されている。SS膜の特長は、ポリ (4-メチルペンテン-1) を素材とし、独自の溶融紡糸法により、中空糸膜の外表面スキン層と内側の微多孔層からなる二層構造を有することである (Fig. 1) 1)。これにより、ポリプロピレン (PP) 樹脂製微多孔中空糸膜では使用困難な低表面張力の液体でも、気-液相間のガス移動が長時間可能である。また、医療用途においては、その素材の特性から、優れた生体適合性を有していることも特長である。

本稿では、SS膜中空糸を用いた膜型人工肺 Cube シリーズの優れた特性と改良開発の経過について概説するとともに、SS膜中空糸の膜型人工肺以外の用途開発状況について紹介する。

2. 膜型人工肺

人工肺は、心臓弁置換や冠動脈バイパスなど心臓・大血管の手術において、生体肺に変わって血液

のガス交換を受け持つ人工臓器である。日本国内では、十社程度から人工肺が販売されており、その使用数量は、約4万個/年、特定保険医療材料価格を基準にすると約80億円/年の市場規模である。

SS膜中空糸を利用した弊社製膜型人工肺 Cube シリーズは、「優れた耐血漿漏出性」、「高効率なガス交換性能」、「低圧力損失」などの特長を有しており、血液に優しい人工肺として、医療関係者には広く認識されている (Fig. 2)。

3. Cube の改良—生体適合性の向上—

3.1 改良の背景

近年では、ガス交換性能等の基本性能の充実だけでなく、より生体適合性に優れた人工肺が求められていた。弊社の膜型人工肺「 α -Cube」は、中空糸膜の素材と人工肺の構造から、他社のPP中空糸膜型人工肺より生体適合性は良いものの、さらなる改良が求められていた。この生体適合性、なかでも抗血栓性を向上させる手段としては、血液の凝固を抑制する効果を持つヘパリンという物質を材料表面にコーティングする方法がある。これまでに各社様々なコ

Table 1 Characteristics of SS hollow fiber membrane

	SS membrane-II	SS membrane
Oxygen Gas Flux ($\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{sec}/\text{cmHg}$)	120×10^{-5}	40×10^{-5}
Average porosity ratio	33%	27%
Average radius of pores (μm)	0.027	0.022
Albumin leakage [※]	Non (24hrs)	Non (24hrs)

※Circulation rate of albumin with phosphorus lipid solvent at 3L/min, 500mmHg

Fig. 1 Woven mat and SEM of SS hollow fiber membrane
left : woven mat, right : SEM (cross section) .

ーティング方法を開発してきたが、「簡便にコーティングできるが、効果が持続しない」や「ヘパリンは溶出しないが、効果は少ない」等どれも一長一短があった。そこで、抗血栓性の効果が高く、持続性があり、低コストなヘパリンコーティングを施した人工肺を開発すべく、国立循環器病センター研究所人工臓器部が中心となり、弊社および東洋紡績(株)との3社による共同開発を行った。

3.2 SS膜中空糸の改良^{2,3)}

3.2.1 中空糸膜の細径化

以前に我々は、ガス交換性能を向上させた α -Cube (以前は「MENOX α 」という名称であった)を開発した。この時の開発課題は、Cubeの耐血漿リーク性を損なうことなく、低プライミングボリューム、低圧損という特性を維持しながら、ガス交換性能を向上させることであった。これらの課題を解決するため、中空糸膜の細径化を行い、外径 ($255 \mu\text{m} \rightarrow 225 \mu\text{m}$) および内径 ($205 \mu\text{m} \rightarrow 165 \mu\text{m}$) を最適化した。これにより、1) 膜面積増大、2) 血液ズリ速度の増加による境膜抵抗減少、3) 血液流路の細分化による攪拌効果向上が達成され、種々の特性を損なうことなく、ガス交換性能を向上させる事に成功した。

3.2.2 中空糸膜のガス透過速度の向上

次に取り組んだヘパリンコーティングタイプの人工肺の開発において、従来のSS膜中空糸へヘパリンコーティングすると、人工肺にとって最も重要な特

Fig. 2 Membrane oxygenator "Platinum Cube NCVC"

性であるガス交換性能の低下が認められた。そこで、SS膜中空糸のガス透過速度の向上に着手し、高性能化された人工肺用SS膜中空糸「SS膜-II」を完成させた。このSS膜-IIは、熔融紡糸工程において十分な熱処理を行い、結晶の成長を制御することにより、従来のSS膜と同様の耐血漿リーク性を保持しつつ酸素ガス透過速度を3倍にした中空糸膜である。SS膜-IIおよびSS膜の特性をTable 1に示す。

平均空孔率および平均微細孔半径は、水銀ポロシメータおよびエタノール透過流束から求めた。酸素ガス透過流束は、ASTM D1434に準じて測定した。アルブミンリーク試験は、リン脂質を添加した5%アルブミン加生理食塩液を人工肺へ流量3L/min、灌流圧500 mmHgで灌流し、気相側(中空糸内側)には空気を3L/minで吹送して、24時間観察した。また、気相側から出てくる凝集水中のアルブミン量をマイクロTP-テストワコー(和光純薬)で定量した。SS膜およびSS膜-IIでは、24時間灌流してもアルブミンは中空糸膜を透過してくることは全くなかった($< 10 \text{ mg/dL}$)。一方、比較のため実験したポリプロピレン樹脂製中空糸膜では、4時間後にガス排出口から大量の泡が発生し、アルブミンの漏出が肉眼で観察された($> 200 \text{ mg/dL}$)。

以上のようにSS膜-IIは、平均空孔率、および平均微細孔半径は従来のSS膜に比較して若干大きくなっているものの、外表面スキン層と連通する微細孔の生成を最小限に抑えたことと、多孔層のよりいっそうの多孔化により、耐血漿リーク特性に全く影響は及ぼさず、ガス透過性能が向上した中空糸膜で

Fig. 3 The mimetic diagram of a heparin coating (T-NCVC).

ある。

3.3 ヘパリンコーティング技術の開発

ヘパリンコーティングは、国立循環器病センター研究所人工臓器部と東洋紡績(株)の共同研究で開発した技術で、「T-NCVC コーティング」と呼ばれている。T-NCVC コーティングは、複数の長鎖ジアルキル基を有する脂肪族系の化合物をカップリング剤として使用し、ヘパリンとはイオン結合で結ばれている (Fig.3)。ヘパリンは、カップリング剤により基材表面に固定化されているが、このカップリング剤の分子構造を最適化することで、ヘパリン固定量が多いというイオン結合型の特長を維持しながら、ヘパリンの溶出を抑制することで、共有結合型に匹敵する耐久性と高い抗血液凝固作用を備えている。

3.4 優れた抗血栓性と長期耐久性を有する膜型人工肺「Platinum Cube NCVC」^{4,5)}

ヘパリンコーティングタイプ人工肺の開発の最終段階では、有効性と安全性を検証するために、動物実験を行った。人工肺、および血液を循環するための遠心ポンプなどの全回路に対してT-NCVC コーティングを施した長期補助循環用の次世代型 ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) システムを構築した。本システムを用いて成山羊7頭に対して静動脈バイパスを作製し、補助循環開始後は、抗凝血療法は一切行わなかった。血液流量は、1~3L/min、酸素血流量比1で維持し、全例良好な全身状態を維持したまま、ECMO 回路無交換にて最長65日間 (最短21日間) の連続使用が可能であった。補助循環中は、血中ヘパリンは検出されず、ACT (Activated Clotting Time) の上昇は認められなかった。また、人工肺からの血漿リークは認められず、ガス交換性能も良好に維持されていた。実験後の送脱血管、回路、遠心ポンプ内に血栓の形成は認めず、人工肺の血栓形成もケーシング辺縁部に認めた以外は軽微であった。

以上のように、SS膜-IIおよびヘパリンコーティン

Fig. 4 Degassing modules.

Fig. 5 Resistivity controlling equipment for ultra pure water.

グ「T-NCVC」により、世界に類を見ない優れた抗血栓性と長期耐久性を示す膜型人工肺「Platinum Cube NCVC」が完成した。これにより、従来は救命できなかった出血性の合併症を有する症例や、長期間の補助循環により、救命可能となった症例が報告されつつある。

4. 医療用途以外への展開

医療用途以外でのSS膜の使用例として、さまざまな液体の脱気がある。主な用途として、ボイラー供給水の脱酸素処理による腐食防止や建築物への供給水の脱酸素処理による赤水発生防止などがある。さらに、SS膜の特長を生かせる用途として、インクジェットプリンター用インクのような低表面張力の液体の脱気がある。PP中空糸膜では、親水化により、微多孔部からのインク成分の漏出が容易に起こって

しまい、モジュールの寿命が著しく短くなってしまふ。しかし、外表面にスキン層を有するSS膜では、そのようなことは起こり難く、長期間安定して脱気を行うことが可能である (Fig. 4)。また、半導体分野においては、超純水に炭酸ガスを溶解させて、超純水の比抵抗値をコントロールし、基板パターンの静電気破壊やゴミの再付着を防止する装置を開発した (Fig. 5)。弊社の帯電防止装置は、そのシンプルな機構と信頼性から広く用いられている。

5. おわりに

このように、弊社製中空糸膜は医療用途はもちろん、様々な分野に応用可能であり、その特長を活かした製品開発を今後とも進めて行きたいと考えている。

なお、弊社は膜型人工肺「Cube」の製造販売に関する事業をニプロ株式会社へ譲渡することとなり、2006年以降は、弊社からSS膜中空糸を供給し、ニプロ株式会社が膜型人工肺を製造販売します。医療関係者におかれては、長年のご愛顧に感謝するとともに、今後とも膜型人工肺 Cube にご支援下さいますようお願い申し上げます。

文 献

- 1) 赤須弘幸, 穴沢孝典: 新しい二層構造のポリオレフィン中空糸とそれを用いた人工肺の開発, 生体材料, 8(3), 141-147 (1990)
- 2) 酒井一成: SS膜中空糸および膜型人工肺 MENOX α , 膜, 25(3), 124-129 (2000)
- 3) 松田智昌, 三浦 博, 他: DIC-Edwards コーティング膜型人工肺 Platinum Cube NCVC シリーズ, *Cardiovascular Med-Surg.*, 7(1), 133-135 (2005)
- 4) 西中知博, 巽 英介, 妙中義之, 他: 優れた抗血栓性と長期耐久性を有する心肺補助システムの開発, 膜型肺, 25, 53-57 (2002)
- 5) Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, *et al.*: At least thirty-four days of animal continuous perfusion by a newly developed extracorporeal membrane oxygenation system without systemic anticoagulants, *Artif. Organs*, 26, 548-551 (2002)

(Received 20 October 2005;

Accepted 26 October 2005)

著者略歴

松田 智昌 (まつだ としあき)

1992年3月 工学院大学大学院工学研究科修士課程修了

同年4月 大日本インキ化学工業(株) 入社 現在に至る